

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/000125

International filing date: 07 January 2005 (07.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-002478
Filing date: 07 January 2004 (07.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 31 March 2005 (31.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

10. 2. 2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 1 月 7 日
Date of Application:

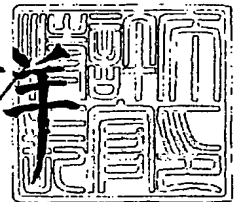
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 0 2 4 7 8
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 0 0 2 4 7 8]

出 願 人 生 化 学 工 業 株 式 会 社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 3 月 1 7 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



出 証 番 号 出 証 特 2 0 0 5 - 3 0 2 3 6 1 3

【書類名】 特許願
【整理番号】 P046885
【提出日】 平成16年 1月 7日
【あて先】 特許庁長官 殿
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県横浜市旭区若葉台 4-15-1003
 【氏名】 宮本 建司
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県入間市東町 5-8-8
 【氏名】 安田 洋祐
【特許出願人】
 【識別番号】 000195524
 【氏名又は名称】 生化学工業株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100105647
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小栗 昌平
 【電話番号】 03-5561-3990
【選任した代理人】
 【識別番号】 100105474
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 本多 弘徳
 【電話番号】 03-5561-3990
【選任した代理人】
 【識別番号】 100108589
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 市川 利光
 【電話番号】 03-5561-3990
【選任した代理人】
 【識別番号】 100115107
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高松 猛
 【電話番号】 03-5561-3990
【選任した代理人】
 【識別番号】 100090343
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 栗宇 百合子
 【電話番号】 03-5561-3990
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 092740
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0301820

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

生体内で分解されうる部位を有するスパーサーを介し、ヒアルロン酸に非ステロイド性抗炎症化合物が共有結合にて結合しているヒアルロン酸誘導体。

【請求項 2】

スパーサーがヒアルロン酸と結合する官能基及び非ステロイド性抗炎症化合物と結合する官能基をそれぞれ少なくとも 1 つ以上有している化合物である、請求項 1 記載のヒアルロン酸誘導体。

【請求項 3】

ヒアルロン酸とスパーサー結合非ステロイド性抗炎症化合物を反応させるか、またはスパーサー結合ヒアルロン酸と非ステロイド性抗炎症化合物を反応させ、ついで該反応液をアルカリ性条件とする工程を含む方法によって得られうる、請求項 1 または 2 記載のヒアルロン酸誘導体。

【請求項 4】

上記ヒアルロン酸誘導体を 1.0 重量 % で水性媒体に溶解して得られる溶液が、24℃ の温度条件下、5.0 kg/cm² の加圧下で多孔質フィルター（孔径（ポアサイズ）0.45 μm、直径 25 mm）を 1 分間に 2 mL 以上通過可能であることを特徴とする、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載のヒアルロン酸誘導体。

【請求項 5】

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載のヒアルロン酸誘導体が水性媒体に溶解した、注入具により押し出し可能なヒアルロン酸誘導体溶液。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載のヒアルロン酸誘導体を有効成分として含有する薬剤。

【請求項 7】

関節症処置剤、抗炎症剤または鎮痛剤である、請求項 6 記載の薬剤。

【請求項 8】

非経口投与用である、請求項 6 または 7 記載の薬剤。

【請求項 9】

局所投与用の注入剤である、請求項 8 記載の薬剤。

【請求項 10】

関節投与用の注入剤である、請求項 8 または 9 記載の薬剤。

【請求項 11】

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載のヒアルロン酸誘導体を有効成分として含有し、かつ該ヒアルロン酸誘導体を水性媒体に溶解した溶液からなる、注入具により押し出し可能な薬剤。

【請求項 12】

請求項 5 記載の溶液が、該溶液が押し出し可能な注入具に充填されたヒアルロン酸誘導体注入用キット。

【請求項 13】

溶液が請求項 6 ～ 11 記載の薬剤である、請求項 12 記載のキット。

【請求項 14】

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載のヒアルロン酸誘導体を薬学的に許容されるリン酸緩衝生理食塩水、生理食塩水または注射用水に溶解した溶液を注射筒に充填し、薬剤押出用プランジャーで摺動可能に密封してなる医療用注射剤キット。

【請求項 15】

生体内で分解されうる部位を有するスパーサーと非ステロイド性抗炎症化合物が共有結合した非ステロイド性抗炎症化合物誘導体。

【請求項 16】

生体内で分解されうる部位を有するスパーサーが、ジアミノアルカン、アミノアルキル

アルコールまたはアミノ酸の残基である、請求項 15 記載の非ステロイド性抗炎症化合物誘導体。

【請求項 17】

生体内で分解されうる部位を有するスペーサーが、当該スペーサー 1 分子に対し 2 個以上の非ステロイド性抗炎症化合物を結合し得る化合物の残基である、請求項 15 または 16 記載の非ステロイド性抗炎症化合物誘導体。

【請求項 18】

非ステロイド性抗炎症化合物が、サリチル酸、アスピリン、メフェナム酸、トルフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナク、スリンダク、フェンブフェン、インドメタシン、アセメタシン、アンフェナク、エトドラク、フェルピナク、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プラノプロフェン、フェノプロフェン、チアプロフェン酸、オキサプロジン、ロキソプロフェン、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、チアラミド、トルメチン、ジフルニサル、アセトアミノフェン、フロクタフェニンおよびチノリジンからなる群から選ばれる化合物の残基である、請求項 15～17 のいずれか 1 項に記載の非ステロイド性抗炎症化合物誘導体。

【請求項 19】

共有結合が、エステル結合またはアミド結合である、請求項 15～18 のいずれか 1 項に記載の非ステロイド性抗炎症化合物誘導体。

【請求項 20】

ヒアルロン酸とスペーサー結合非ステロイド性抗炎症化合物を反応させるか、またはスペーサー結合ヒアルロン酸と非ステロイド性抗炎症化合物を反応させることを特徴とする、生体内で分解されうる部位を有するスペーサーを有し、ヒアルロン酸に非ステロイド性抗炎症化合物が共有結合にて結合しているヒアルロン酸誘導体の製造法。

【請求項 21】

ヒアルロン酸とスペーサー結合非ステロイド性抗炎症化合物との反応生成物、またはスペーサー結合ヒアルロン酸と非ステロイド性抗炎症化合物との反応生成物の溶液を、アルカリ性条件下で処理する工程を含むことを特徴とする、請求項 20 記載のヒアルロン酸誘導体の製造法。

【書類名】明細書

【発明の名称】ヒアルロン酸誘導体及びそれを含む薬剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、非ステロイド性抗炎症化合物が生体内で分解可能なスパーサーを介し導入されているヒアルロン酸誘導体及びその製造法に関する。

【背景技術】

【0002】

変形性膝関節症(OA)やリウマチ性膝関節症(RA)等の関節症の治療剤としてヒアルロン酸ナトリウム溶液が使われている。ヒアルロン酸ナトリウム溶液は、通常注射剤として使用され、患部である膝、肩等の関節に直接投与され、関節症による機能障害の改善及び疼痛抑制を目的として繁用されている。

【0003】

このような関節症による痛みの抑制、緩和剤として非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDsとも言う)も使用されている。一般にこれらNSAIDsは、経口投与する 경우가多く、上記ヒアルロン酸ナトリウム溶液注射剤の注入投与とNSAIDsの経口投与を併用する場合も多い。経口投与によるこれらNSAIDsの使用では、NSAIDsが吸収され、血液中を循環し、患部に到達するまでにそのほとんどが消失してしまうという問題がある。その為、血中有効量を維持し、NSAIDsを患部に行き届かすには大量のNSAIDsの服用が必要になっている。この様な大量のNSAIDs経口服用には、消化器障害という大きな副作用があり、問題となっている。

【0004】

一方、ヒアルロン酸は、N-アセチル-D-グルコサミンとD-グルクロン酸の二糖単位を基本骨格とする繰り返し構造により構成された多糖であり、各二糖単位にカルボキシル基及び多数の水酸基を有していることから極めて親水性が高いことが知られている。ヒアルロン酸が親水性すなわち水分子との水和性が高い一例として、ヒアルロン酸は自重の約1000倍の水を保持することが可能とされている。しかし、従来、このように高い親水性を有するヒアルロン酸にNSAIDsの様な疎水性の高い薬剤を導入するとヒアルロン酸分子自身の疎水性が増大する為、水に半不溶のゲル状あるいは不溶物の形態となると知られており、注射剤としての使用が困難あるいは不可能であった。更に、長期の徐放を目的とし、薬剤の導入率の増加に従い、不溶化度も増し、注射剤として不適な形態となっていた。

【0005】

NSAIDsに限らず薬剤をヒアルロン酸に導入した例として、例えば、ヒアルロン酸を水溶性カルボジイミドで活性化し、それに求核試薬を反応させたもの(特許文献1)があるが、これら薬剤はNSAIDsでなく、最終剤形は不溶性フィルムであった。また、ヒアルロン酸にハロゲン化ジ低級アルキルホスフィノチオイル(Rpt-X)を縮合剤として用い、種々の薬剤を導入した例(特許文献2)もあるが、調製した誘導体に関する剤形までは言及しておらず、その調製に溶液として使用できるような処理も工程に組み込まれていない。

【特許文献1】特表平3-502704

【特許文献2】特開平9-188705

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

直接患部にNSAIDsを注入することによりNSAIDsの経口投与による消化器障害という問題を回避する方法も理論上は考えられるが、例えば膝関節腔内にNSAIDsを直接注入した場合、速い吸収の為、NSAIDsの効果の持続時間は短かく、このような方法は採用されていない。また、NSAIDs自体が痛みの緩和、抑制を目的とする為、このような方法は関節症の根本的治療となり得ない。

【0007】

そこで本発明は、関節症の治療剤であるヒアルロン酸ナトリウムにNSAIDsを化学的に導入した誘導体を患部に注入することによる、関節症の根本治療のみならず、痛みの緩和、

抑制にも大きく寄与できる薬剤の提供、及び、NSAIDsの放出をコントロールすることによる持続的効果を有する薬剤の提供を目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、上記目的を考慮し、関節症患者の患部に注入できる注射剤として使用可能であり、更に関節症の根本治療のみならず疼痛、炎症の緩和、抑制にも高い効果を有する非ステロイド性抗炎症化合物導入ヒアルロン酸誘導体を開発すべく鋭意検討した。

【0009】

その結果、NSAIDsが生体内で分解されうる部位を有するスペーサーを介してヒアルロン酸に導入された誘導体が上記目的に適していること、さらに好ましくは製造工程において、アルカリ性処理を加えることで溶解性が向上し、注入剤（注射剤）として注入可能な溶液として利用可能な可溶性NSAIDs導入ヒアルロン酸誘導体が見出され、本発明を完成した。

【0010】

すなわち本発明は以下の通りである。

(1) 生体内で分解されうる部位を有するスペーサーを介し、ヒアルロン酸に非ステロイド性抗炎症化合物が共有結合にて結合しているヒアルロン酸誘導体。

(2) スペーサーがヒアルロン酸と結合する官能基及び非ステロイド性抗炎症化合物と結合する官能基をそれぞれ少なくとも1つ以上有している化合物である上記(1)記載のヒアルロン酸誘導体。

(3) ヒアルロン酸とスペーサー結合非ステロイド性抗炎症化合物を反応させるか、またはスペーサー結合ヒアルロン酸と非ステロイド性抗炎症化合物を反応させ、ついで該反応液をアルカリ性条件とする工程を含む方法によって得られうる、上記(1)または(2)記載のヒアルロン酸誘導体。

(4) 上記ヒアルロン酸誘導体を1.0重量%で水性媒体に溶解して得られる溶液が、24℃の温度条件下、5.0kg/cm²の加圧下で多孔質フィルター（孔径（ポアサイズ）0.45μm、直径25mm）を1分間に2mL以上通過可能であることを特徴とする、上記(1)～(3)のいずれか1項に記載のヒアルロン酸誘導体。

【0011】

(5) 上記(1)～(4)のいずれか1項に記載のヒアルロン酸誘導体が水性媒体に溶解した、注入具により押し出し可能なヒアルロン酸誘導体溶液。

(6) 上記(1)～(4)のいずれか1項に記載のヒアルロン酸誘導体を有効成分として含有する薬剤。

(7) 関節症処置剤、抗炎症剤または鎮痛剤である、上記(6)記載の薬剤。

(8) 非経口投与用である、上記(6)または(7)記載の薬剤。

(9) 局所投与用の注入剤である、上記(8)記載の薬剤。

(10) 関節投与用の注入剤である、上記(8)または(9)記載の薬剤。

(11) 上記(1)～(4)のいずれか1項に記載のヒアルロン酸誘導体を有効成分として含有し、かつ該ヒアルロン酸誘導体を水性媒体に溶解した溶液からなる、注入具により押し出し可能な薬剤。

【0012】

(12) 上記(5)記載の溶液が、該溶液が押し出し可能な注入具に充填されたヒアルロン酸誘導体注入用キット。

(13) 溶液が上記(6)～(11)記載の薬剤である、上記(12)記載のキット。

(14) 上記(1)～(4)のいずれか1項に記載のヒアルロン酸誘導体を薬学的に許容されるリン酸緩衝生理食塩水、生理食塩水または注射用水に溶解した溶液を注射筒に充填し、薬剤押出用プランジャーで摺動可能に密封してなる医療用注射剤キット。

【0013】

(15) 生体内で分解されうる部位を有するスペーサーと非ステロイド性抗炎症化合物が共有結合した非ステロイド性抗炎症化合物誘導体。

(16) 生体内で分解されうる部位を有するスペーサーが、ジアミノアルカン、アミノアルキルアルコールまたはアミノ酸の残基である、上記(15)記載の非ステロイド性抗炎症化合物誘導体。

(17) 生体内で分解されうる部位を有するスペーサーが、当該スペーサー1分子に対し2個以上の非ステロイド性抗炎症化合物を結合し得る化合物の残基である、上記(15)または(16)記載の非ステロイド性抗炎症化合物誘導体。

(18) 非ステロイド性抗炎症化合物が、サリチル酸、アスピリン、メフェナム酸、トルフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナク、スリンダク、フェンブフェン、インドメタシン、アセメタシン、アンフェナク、エトドラク、フェルビナク、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プラノプロフェン、フェノプロフェン、チアプロフェン酸、オキサプロジン、ロキソプロフェン、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、チアラミド、トルメチン、ジフルニサル、アセトアミノフェン、フロクタフェニンおよびチノリジンからなる群から選ばれる化合物の残基である、上記(15)～(17)のいずれか1項に記載の非ステロイド性抗炎症化合物誘導体。

(19) 共有結合が、エステル結合またはアミド結合である、上記(15)～(18)のいずれか1項に記載の非ステロイド性抗炎症化合物誘導体。

【0014】

(20) ヒアルロン酸とスペーサー結合非ステロイド性抗炎症化合物を反応させるか、またはスペーサー結合ヒアルロン酸と非ステロイド性抗炎症化合物を反応させることを特徴とする、生体内で分解されうる部位を有するスペーサーを有し、ヒアルロン酸に非ステロイド性抗炎症化合物が共有結合にて結合しているヒアルロン酸誘導体の製造法。

(21) ヒアルロン酸とスペーサー結合非ステロイド性抗炎症化合物との反応生成物、またはスペーサー結合ヒアルロン酸と非ステロイド性抗炎症化合物との反応生成物の溶液を、アルカリ性条件下で処理する工程を含むことを特徴とする、上記(20)記載のヒアルロン酸誘導体の製造法。

【発明の効果】

【0015】

本発明により、生体内で分解されうる部位を有するスペーサーを介しヒアルロン酸に非ステロイド性抗炎症化合物が共有結合にて結合している非ステロイド性抗炎症化合物導入ヒアルロン酸誘導体(以下、本発明物質とも言う)、及び、その誘導体を有効成分として含有する薬剤(以下、本発明薬剤とも言う)が提供される。本発明物質は、注射剤等の溶媒として使用される緩衝液に良く溶解するため、患部に直接投与可能な注射剤として使用できる。また、本発明薬剤は、関節症の治療、炎症の抑制や疼痛の抑制に用いることができ、注入剤として非経口投与または局所投与(例えば、関節内投与)も可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

以下、本発明を発明の実施の形態により詳説する。

本発明物質は、生体内で分解されうる部位を有するスペーサーを介しヒアルロン酸に非ステロイド性抗炎症化合物が共有結合にて結合しているヒアルロン酸誘導体である。本発明物質の構造は以下のような一般式(1)で表される。

【0017】



【0018】

(HAはヒアルロン酸を、SPはスペーサーを、NSAIDは非ステロイド性抗炎症化合物を、及び、-は共有結合を示す。)

【0019】

本発明物質は、水性溶媒に溶解可能であり、その溶液は粘性を有する溶液である。

【0020】

ここで「水性溶媒」とは、水、水を含む緩衝液、薬学的に許容される金属塩、pH調整剤

等を含む水溶液、緩衝液等を意味し、具体的には注射用水、リン酸緩衝生理食塩水、生理食塩水等が例示される。

【0021】

本発明物質に用いられるヒアルロン酸は、N-アセチル-D-グルコサミンとD-グルクロン酸とが β 1,3結合で結合してなる二糖単位を基本骨格とし、当該二糖単位が繰り返し β 1,4結合して構成されたグリコサミノグリカン、つまり通常用いられるヒアルロン酸であれば特に限定されない。また、動物由来、微生物由来及び化学的合成等何れにより入手したものも用いることが可能である。

【0022】

ヒアルロン酸の重量平均分子量は特に限定されないが、10,000~5,000,000が例示される。好ましくは500,000~3,000,000、より好ましくは関節症治療剤として用いられている規格である600,000~1,500,000および1,500,000~3,000,000が挙げられる。

【0023】

なお、本発明に用いられるヒアルロン酸は塩を形成していない遊離した状態でも良く、また薬学的に許容されうる塩の状態でも良い。ヒアルロン酸の薬学的に許容されうる塩とは、例えばナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属イオンとの塩、及び、マグネシウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ土類金属イオンとの塩等が挙げられる。ヒアルロン酸誘導体を生体に適用するための薬剤等に使用する場合には、生体への親和性が特に高いことから、使用されるヒアルロン酸塩は薬学的に許容されるアルカリ金属イオンとの塩が好ましく、中でもナトリウムイオンとの塩が特に好ましい。

【0024】

本発明における非ステロイド性抗炎症化合物は、通常、非ステロイド性抗炎症剤と呼ばれる化合物全般を指称し（以下、NSAIDsとも言う）、特に限定されないが、中でも特に関節症への適用があるものが望ましく、更に、本発明に適用されるNSAIDsとしては、その化学構造中にカルボキシル基、水酸基、アミノ基等の官能基を有しているものが望ましい。従来よりNSAIDsの分類法として化学構造における骨格の違いによる分類がある。本発明に適用されるNSAIDsをこの分類毎に例示すると、サリチル酸系NSAIDsとしてサリチル酸、アスピリン等があり、フェナム酸系NSAIDsとしてメフェナム酸、トルフェナム酸、フルフェナム酸等、アリール酢酸系NSAIDsとしてジクロフェナク、スリダク、フェンブフェン、インドメタシン、アセメタシン、アンフェナク、エトドラク、フェルビナク等、プロピオン酸系NSAIDsとしてイブプロフェン、フルビプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プラノプロフェン、フェノプロフェン、チアプロフェン酸、オキサプロジン、ロキソプロフェン、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン等、オキシカム系NSAIDsとしてピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム等、その他のNSAIDsとしてチアラミド、トルメチン、ジフルニサル、アセトアミノフェン、フロクタフェニン、チノリジン等がある。これらNSAIDsの有している官能基に合わせてスペーサーの官能基を選択することにより、望ましい結合様式にてヒアルロン酸に導入することが可能である。

【0025】

前記のSPで表されるスペーサーは、生体内で分解されうる部位を有するスペーサーであり、ヒアルロン酸と結合する官能基及びNSAIDsと結合する官能基をそれぞれ少なくとも1つ以上有している化合物（以下、スペーサー化合物ともいう）の残基である。生体内で分解されるスペーサーの部位は、該ヒアルロン酸誘導体より遊離されるNSAIDsが効力を有すれば特に限定されるものではないが、NSAIDsとスペーサーの結合部位で分解されることが望ましい。また、1分子中にこれら官能基を2個以上有しているスペーサー化合物（以下、多価スペーサー化合物ともいう）でも構わない。ここで、多価とは、2価以上であれば特に限定されない。

【0026】

スペーサー化合物の官能基は、各々ヒアルロン酸及びNSAIDsとの結合様式により種々選択できる。例えば、ヒアルロン酸のカルボキシル基とアミド結合でスペーサーを導入する場合、アミノ基を有しているスペーサー化合物を選択し、ヒアルロン酸のカルボキシル基

あるいは水酸基とエステル結合で導入する場合、水酸基あるいはカルボキシル基を有しているスパー化合物を選択することができる。同様に、NSAIDsと結合するスパー化合物の官能基も、NSAIDsの有している官能基に合わせ選択できる。例えば、水酸基やカルボキシル基を有しているNSAIDsの場合、カルボキシル基や水酸基を有するスパー化合物を選択すればエステル結合により結合でき、アミノ基を有するスパー化合物を選択すればアミド結合により結合できる。

【0027】

スパー化合物は上述の様に、ヒアルロン酸やNSAIDsの特性に従い適宜選択可能であるが、例えば、炭素数2~18のジアミノアルカン、アミノアルキルアルコール、アミノ酸等が挙げられる。

【0028】

多価スパー化合物を選択した場合、1つのスパーに複数のNSAIDsを同時に結合することが可能となり、NSAIDsを導入するヒアルロン酸の官能基、例えば1つのカルボキシル基に対し複数のNSAIDsを同時に導入することが可能になる。これらスパー化合物の例として、セリノール及びその誘導体、セリン誘導体、トレオニン誘導体、2-アミノ-1,5-ペンタンジオール及びその誘導体、3-アミノ-1, 2-プロパンジオール及びその誘導体、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン及びその誘導体、ビスホモトリス及びその誘導体などが挙げられる。

【0029】

この多価スパー化合物を用いるメリットは、ヒアルロン酸の親水性に寄与するカルボキシル基や水酸基の多くを置換反応に関与させることなく、より多くのNSAIDsを導入することが出来る為、多くのNSAIDsが導入されているにもかかわらず、親水性すなわち水性媒体への可溶性をより保持することが可能となる点である。

【0030】

本発明物質の合成方法は、上述の様な可溶性のNSAIDs導入ヒアルロン酸誘導体が得られる方法であれば特に限定されない。

【0031】

一例としては、生体内で分解されうる部位を有するスパーを介しヒアルロン酸にNSAIDsが導入された誘導体の導入反応後に、アルカリ性処理を行うことを特徴とする方法が挙げられる。上記溶液をアルカリ性とするアルカリ性処理は、該溶液がアルカリ性となる処理である限り特に限定されない。具体的には有機塩基又は無機塩基の何れかを該溶液に添加する方法が例示されるが、その後の処理等を考慮すると無機塩基の方が好ましく、また無機塩基の中にあっても水酸化ナトリウムのような強塩基より、炭酸水素ナトリウムや炭酸ナトリウムのような弱塩基の方が、ヒアルロン酸やNSAIDsに影響を及ぼすおそれが高いことから望ましい。ここでのアルカリ性処理のpH条件は7.2~11、好ましくは7.5~10が例示される。アルカリ性処理の時間は、ヒアルロン酸の低分子化に影響を及ぼさなければ特に限定されないが、2~12時間処理すればヒアルロン酸に影響を与えず可溶性のヒアルロン酸誘導体を得ることができる。具体的には、スパーを導入したNSAIDs誘導体をヒアルロン酸に導入した後、反応液に例えば炭酸水素ナトリウム等の弱アルカリを加え、数時間攪拌処理した後、中和、エタノール沈殿、乾燥等の後処理をすることにより目的とする可溶性のヒアルロン酸誘導体を得ることができる。

【0032】

なお、ヒアルロン酸にスパー及びNSAIDsを導入する方法は、ヒアルロン酸にスパーを導入した後に該スパー結合ヒアルロン酸にNSAIDsを導入する方法、あるいは予めスパーをNSAIDsに導入した後に該スパー結合NSAIDsをヒアルロン酸に導入する方法のどちらでも良いが、後者の方法の方が望ましい。

【0033】

NSAIDs及びヒアルロン酸とスパーをそれぞれ結合させる方法は、例えば水酸基とカルボキシル基とのエステル結合、またはアミノ基とカルボキシル基とのアミド結合を達成できる方法であれば、一般的常法を用いることが可能であり、反応条件に関しても当業者

が適宜判断し選択することが出来る。

【0034】

なお、ヒアルロン酸とスペーサー結合NSAIDs又はスペーサー化合物との結合は、ヒアルロン酸のカルボキシル基あるいは水酸基どちらを利用して達成できるが、官能基の持つ反応性の高さからカルボキシル基の方が容易に達成できる。このような結合を達成する方法として、例えば水溶性カルボジイミド等（例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (EDCI・HCl)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドメチオシド等）の水溶性の縮合剤を使用する方法、N-ヒドロキシこはく酸イミド (HOSu) やN-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 等の縮合補助剤と上記の縮合剤とを使用する方法、活性エステル法、酸無水物法等が挙げられる。これらの中では水性溶媒の存在下の反応として、水溶性の縮合剤を使用する方法、又は縮合補助剤と水溶性の縮合剤とを使用する方法が好ましく、特に副反応の抑制という観点から縮合補助剤と水溶性の縮合剤とを使用する方法がより好ましい。このようなヒアルロン酸のカルボキシル基とスペーサー結合NSAIDs又はスペーサー化合物との結合はエステル結合又はアミド結合でなされることが好ましい。

【0035】

本発明物質におけるヒアルロン酸へのNSAIDsの導入率（例えば吸光度の測定やHPLC、NM R等の方法で測定することができる）は、本発明物質の合成工程において、縮合剤、縮合補助剤、スペーサー結合NSAIDsの投入量を変えることにより調整可能である。なお、当該ヒアルロン酸誘導体は一般にNSAIDsの導入率が上昇すると親水性が低下するが、該誘導体の水性溶媒への可溶性が保たれるならば、NSAIDsの導入率は特に制限はされないが、0.1～80%が好ましく、5～50%がより好ましい。本発明物質を医薬品の有効成分として用いる場合、患部におけるNSAIDsの有効濃度あるいは徐放効率により適性導入率が決定される。

【0036】

上述の様に、ヒアルロン酸のカルボキシル基にスペーサー結合NSAIDsが導入されるとカルボキシル基はアミド結合あるいはエステル結合への置換反応によりその親水性を低下、喪失することになる。しかし、例えば多価スペーサー化合物を利用することにより、親水性をより維持したまま、多くのNSAIDsの導入が可能になる。例えば、3個の水酸基と1個のアミノ基を有するアミノトリオール誘導体をスペーサー化合物に用いた場合、3個の水酸基全てにNSAIDを導入すればスペーサー1分子に3分子のNSAIDが導入されることになる。このアミノトリオール結合NSAIDsがヒアルロン酸のカルボキシル基に対し例えば20%の置換率（ヒアルロン酸二糖単位当たりの置換率）で導入された場合、NSAIDsの導入率は3倍の60%ということになる。

【0037】

本発明薬剤とは、本発明物質であるヒアルロン酸誘導体を有効成分として含有する薬剤である。また、本発明物質の特性を活かし、注射具（注入具）等により押し出し可能な形態である、水性媒体に本発明物質を溶解した溶液としても利用され、好ましくは、生体内投与可能な生理食塩水やリン酸緩衝生理食塩水を溶媒として0.1重量%～10重量%の本発明物質濃度で用いられる。さらに、本発明薬剤は、本発明物質と製薬上許容される担体と組み合わせて使用することも可能である。

【0038】

本発明薬剤は、非経口投与用薬剤や局所投与用薬剤として用いることが可能である。非経口投与および局所投与に用いる形態としては、上述の本発明物質を水性溶媒に溶解した溶液が好ましく、注射、注入等の投与方法が好ましく挙げられる（本明細書中においては、「注入」が「注射」を包含する場合もある）。注射、注入等において用いられる押出装置は、充填されている薬剤を押出することにより投与する、通常用いられている注射具、注入具等の器具を用いることが可能である。なお、本発明物質の溶液が薬剤押出用プランジャー等を具備した押出可能な注入具内に充填されたキットも提供可能である。なお、薬剤押出用プランジャーは通常用いられているものを用いることが可能であるが、ゴム又は

合成ゴム等の弾性体によって形成され、シリンジに密着状態で挿入される。また、キットには、プランジャーを押込操作し、薬剤を押出する為のプランジャロッドも含まれていても良い。

【0039】

本発明薬剤の対象疾患、投与ルートは特に限定されるものではないが、関節症の処置、炎症の抑制や疼痛の抑制などを目的とする処置剤（以下、本発明処置剤ともいう）として用いることが可能であり、好ましい。なお、本明細書において「処置剤」とは、治療にだけ用いられる「治療剤」だけでなく、予防や症状の緩和目的に使用される薬剤も包含する。

【0040】

また、本発明処置剤の投与量は、投与ルート、投与形態、使用目的、投与対象となる動物の具体的症状、年齢、体重等に応じて、治療効果が最も適切に発揮される様に個別に決定されるべき事項であり、特に限定されないが、例えば、ヒト用の注射剤の場合、ヒアルロン酸誘導体として、成人1人1回当たり1mg~1,000mg程度が挙げられる。

【0041】

本発明処置剤の適用部位は非経口投与により投与可能な部位であれば特に限定されないが、中でも関節が好ましく、膝関節、肩関節、股関節、顎関節等が特に好ましい。

【0042】

尚、本発明薬剤を関節症の処置剤として用いる際は、前述の様に関節への注入（注射）剤として適正な濃度を適宜選択することが出来るが、溶液の濃度としては0.5~3重量%が好ましく、0.6~1.5重量%がより好ましい。

【0043】

関節腔内に本発明処置剤を注入する場合、関節腔内でNSAIDsがヒアルロン酸鎖より徐々に遊離し放出され、NSAIDsのバイオアベイラビリティが亢進されることが望ましく、その為、NSAIDsとスペーサー化合物との結合部分が生体内で分解されることが望ましい。また、NSAIDsとスペーサー化合物及びヒアルロン酸とスペーサー化合物との結合様式を変えることにより、生分解への耐性を変えることができ、それにより徐放速度をコントロールすることも可能となる。例えば、生体内で起こる加水分解を考えた場合、エステル結合はアミド結合に比べ分解を受けやすい。このため、ヒアルロン酸とアミド結合、NSAIDsとエステル結合により結合をするスペーサーを選択した場合、エステル結合は加水分解を受けやすく、加水分解を受けた本発明物質はNSAIDsを遊離し、徐々に放出することになる。

【0044】

つまり、本発明物質は、低分子化合物である為に単独投与では生体内代謝が早いことが知られているNSAIDsの薬剤徐放用基材としても有用である。本発明物質を用いることにより、薬剤の単独投与よりも、投与部位において治療に有効な薬剤量が保持される為、治療効果の亢進が期待できる。

【実施例】

【0045】

以下、本発明を実施例により具体的に詳説する。しかしながら、これにより本発明の技術的範囲が限定されるべきものではない。

<試験例> フィルター通過性試験

1.0重量%で被検物質を溶解した5mMリン酸緩衝生理食塩水を調製した。24℃条件下、5.0kg/cm²の加圧下で0.45μm多孔質フィルター（直径25mm）に下記実施例で調製した被検物質の溶液を通過させ、1分間あたりの通過量（mL）を測定した。2mL以上通過した場合を「○」、2mL未満通過した場合を「△」、通過しない場合を「×」で示す。

<製造例>

【0046】

（参考例1）

t-ブトキシカルボニル-アミノプロパノール（Boc-NH(CH₂)₃OH）（Boc-アミノプロパノール）の合成

アミノプロパノール1.542g (20.5mmol) をジクロロメタン10mLに溶解し、氷冷下ジ-tert-ブチルジカルボナート (Boc₂O) 4.484g (20.5mmol)/ジクロロメタン溶液10mLをゆっくり滴下した。その後反応液を室温に戻し、2時間40分攪拌し、原料の消失を薄層クロマトグラフィー (TLC) で確認した後、ジクロロメタンを減圧留去した。反応は定量的に進行し、収量3.92gでオイル状物質を得た。構造は、¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.46 (9H, s, Boc), 1.66 (2H, quant, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 3.27 (3H, m, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 3.66 (2H, m, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 4.91 (1H, br, CH₂OH)

【0047】

(実施例1)

アミノプロパノール-ケトプロフェン塩酸塩の合成

1) Boc-アミノプロパノール-ケトプロフェンの合成

Boc-アミノプロパノール2.371g (13.5mmol) とケトプロフェン3.441g (13.5mmol) をジクロロメタン14mLに溶解し、氷冷下で4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 323mg (2.6mmol)、水溶性カルボジイミド塩酸塩 (WSCl·HCl) 2.833g (14.8mmol)/ジクロロメタン14mLを順次加えた。室温に戻し、一昼夜攪拌した後、ジクロロメタンを減圧留去し、酢酸エチルを加え、5%クエン酸で2回、水、5%重曹で2回、水、飽和食塩水で順次、分液洗浄した。硫酸ナトリウムで脱水乾燥した後、酢酸エチルを減圧留去し、標記化合物を5.430g (収率98%) で得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.43 (9H, s, Boc), 1.54 (3H, d, -OCOCH(CH₃)-), 1.77 (2H, quant, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 3.09 (2H, m, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 3.82 (1H, q, -OCOCH(CH₃)-), 4.15 (2H, m, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 4.69 (1H, br, -NHCH₂-), 7.42-7.83 (9H, m, Aromatic H)

【0048】

2) アミノプロパノール-ケトプロフェン塩酸塩の合成

上記で得たBoc-アミノプロパノール-ケトプロフェン5.330g (12.95mmol) に氷冷下で4M塩酸/酢酸エチル20mLを加え、氷冷下で15分、室温で2時間攪拌した。Boc-アミノプロパノール-ケトプロフェンの消失をTLCにて確認した後、溶媒を減圧留去し、残渣をジエチルエーテルにて2回デカンテーションした。その後、減圧乾燥し標記物質を定量的に収量4.569gで得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.50 (5H, d, -OCOCH(CH₃)-), 2.08 (2H, m, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 3.04 (2H, br, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 3.82 (1H, q, -OCOCH(CH₃)-), 4.16 (2H, m, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 7.36-7.80 (9H, m, Aromatic H), 8.20 (br, H₃N⁺CH₂-)

【0049】

(実施例2)

アミノプロパノール-ケトプロフェン導入ヒアルロン酸ナトリウムの合成

1) 重量平均分子量90万のヒアルロン酸ナトリウム200mg (0.5mmol/二糖単位) を水22.5mL/ジオキサン22.5mLに溶解させた後、2Mヒドロキシコハク酸イミド (HOSu) 水溶液0.25mL、1mol/L WSCI·HCl水溶液0.25mL、0.5Mアミノプロパノール-ケトプロフェン塩酸塩水溶液0.5mLを順次加え、一昼夜攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液3mL加え、3時間20分攪拌した。反応液に50%酢酸86μLを加え中和後、塩化ナトリウム800mgを加え攪拌した。エタノール200mLに加えて沈殿させ、沈殿物を80%エタノールで2回、エタノールで2回、ジエチルエーテルで2回洗浄し、室温にて一晩減圧乾燥した。198mgの白色固体を得た。HPLCによるケトプロフェンの導入率は15.5%だった。得られた物質を濃度1.0重量%となるように5mMリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、溶液を作製した。当該溶液は無色透明な液であり、フィルター通過性試験は「○」であった。

【0050】

2) 重量平均分子量90万のヒアルロン酸400mg (1.0mmol/二糖単位) を水45mL/ジオキサン45mLに溶解させた後、HOSu 1.66mmol/水1mL、WSCl·HCl 0.83mmol/水1mL、アミノプロパノール-ケトプロフェン塩酸塩0.83mmol/水4mLを順次加え、一昼夜攪拌した。反

応液に炭酸水素ナトリウム300mg/水1mL加え、3時間10分攪拌した。反応液に酢酸86 μ Lを加え中和後、塩化ナトリウム400mgを加え攪拌した。エタノール300mLを加え沈殿させ、沈殿物を80%エタノールで2回、エタノールで2回、ジエチルエーテルで2回洗浄し、室温にて一晚減圧乾燥した。246mgの白色固体を得た。HPLCによるケトプロフェンの導入率は26.3%だった。得られた物質を濃度1.0重量%となるように5mMリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、溶液を作製した。当該溶液は無色透明な液であり、フィルター通過性試験は「○」であった。

【0051】

(実施例3)

アミノプロパノール-ナプロキセン塩酸塩の合成

1) Boc-アミノプロパノール-ナプロキセンの合成

Boc-アミノプロパノール350mg (2mmol) とナプロキセン462g (2mmol) をジクロロメタン2mLに溶解し、氷冷下でDMAP 48mg (0.4mmol)、WSCl \cdot HCl 422g (2.2mmol)/ジクロロメタン2mLを順次加えた。室温に戻し、4時間50分攪拌した後、ジクロロメタンを減圧留去し、酢酸エチルを加え、5%クエン酸で2回、水、5%重曹で2回、水、飽和食塩水で順次、分液洗浄した。硫酸ナトリウムで脱水乾燥した後、酢酸エチルを減圧留去し、標記化合物を720mg (収率93%) の白色結晶で得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.42 (9H, s, Boc), 1.58 (3H, d, -OCOCH(CH₃)-), 1.75 (2H, quant, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 3.07 (2H, m, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 3.85 (1H, q, -OCOCH(CH₃)-), 3.91 (3H, s, -OCH₃), 4.13 (2H, m, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 4.63 (1H, br, -NHCH₂-), 7.09-7.75 (6H, m, Aromatic H)

【0052】

2) アミノプロパノール-ナプロキセン塩酸塩の合成

上記で得たBoc-アミノプロパノール-ナプロキセン684mg (1.76mmol) をジクロロメタン1mL溶解し氷冷下で4M塩酸/酢酸エチル2mLを加え、氷冷下で20分間、室温で1時間攪拌した。Boc-アミノプロパノール-ナプロキセンの消失をTLCにて確認した後、ジエチルエーテルを加え、3回デカンテーションした。その後、減圧乾燥し標記物質を定量的に収量564mgで得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm) = 1.57 (3H, d, -OCOCH(CH₃)-), 2.02 (2H, quant, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 2.88 (2H, m, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 3.87 (1H, q, -OCOCH(CH₃)-), 3.90 (3H, s, -OCH₃), 4.17 (2H, m, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 7.08-7.73 (6H, m, Aromatic H), 8.10 (br, H₃N⁺CH₂-)

【0053】

(実施例4)

アミノプロパノール-ナプロキセン導入ヒアルロン酸ナトリウムの合成

重量平均分子量90万のヒアルロン酸ナトリウム100mg (0.25mmol/二糖単位) を水11.5mL/ジオキサン11.5mLに溶解させた後、HOSu (0.2mmol)/水0.1mL、WSCl \cdot HCl (0.1mmol)/水0.1mL、アミノプロパノール-ナプロキセン塩酸塩 (0.1mmol)/水0.3mLを順次加え、一昼夜攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液1.5mL加え、3時間35分攪拌した。反応液に50%酢酸43 μ Lを加え中和後、塩化ナトリウム500mgを加え攪拌した。エタノール50mLを加え沈殿させ、沈殿物を80%エタノールで2回、エタノールで2回、ジエチルエーテルで洗浄し、室温にて一晚減圧乾燥した。95mgの白色固体を得た。HPLCによるナプロキセンの導入率は13.1%だった。得られた物質を濃度1.0重量%となるように5mMリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、溶液を作製した。当該溶液は無色透明な液であり、フィルター通過性試験は「○」であった。

【0054】

(実施例5)

アミノプロパノール-イブプロフェン塩酸塩の合成

1) Boc-アミノプロパノール-イブプロフェンの合成

Boc-アミノプロパノール352mg (2mmol) とイブプロフェン412g (2mmol) をジクロロメ

タン2mLに溶解し、氷冷下でDMAP 48mg (0.4mmol)、WSCl \cdot HCl 423g (2.2mmol)/ジクロロメタン2mLを順次加えた。室温に戻し、一昼夜撹拌した後、酢酸エチルを加え、5%クエン酸で2回、水、5%重曹で2回、水、飽和食塩水で順次、分液洗浄した。硫酸ナトリウムで脱水乾燥した後、酢酸エチルを減圧留去し、標記化合物を665mg (収率91%) で得た。構造は $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) にて同定した。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.88 (6H, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (9H, s, Boc), 1.49 (3H, d, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 1.75 (2H, m, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.85 (1H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.45 (2H, d, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.05 (2H, m, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.69 (1H, q, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 4.13 (2H, t, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.63 (1H, br, $-\text{NHCH}_2-$), 7.07-7.21 (4H, m, Aromatic H)

【0055】

2) アミノプロパノールーイブプロフェン塩酸塩の合成

上記で得たBoc-アミノプロパノールーイブプロフェン636mg (1.75mmol) をジクロロメタンに1mL溶解し、氷冷下で4M塩酸/酢酸エチル4mLを加え、氷冷下で10分間、室温で3時間撹拌した。Boc-アミノプロパノールーイブプロフェンの消失をTLCにて確認した後、ジエチルエーテルを加え、3回アカンテーションした。その後、減圧乾燥し標記物質を収量406mg (77%) で得た。構造は $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) にて同定した。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.89 (6H, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (3H, d, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 1.83 (1H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.08 (2H, quant, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.44 (2H, d, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.01 (2H, t, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.71 (1H, q, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 4.11-4.27 (2H, m, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 7.06-7.20 (4H, m, Aromatic H), 8.25 (br, $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2-$)

【0056】

(実施例6)

アミノプロパノールーイブプロフェン導入ヒアルロン酸ナトリウムの合成

重量平均分子量90万のヒアルロン酸ナトリウム100mg (0.25mmol/二糖単位) を水11.5mL/ジオキサン11.5mLに溶解させた後、HOSu (0.2mmol)/水0.1mL、WSCl \cdot HCl (0.1mmol)/水0.1mL、アミノプロパノールーイブプロフェン塩酸塩 (0.1mmol)/水0.3mLを順次加え、一昼夜撹拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液1.5mLを加え、3時間35分撹拌した。反応液に50%酢酸43 μ Lを加え中和後、塩化ナトリウム500mgを加え撹拌した。エタノール50mLを加え沈殿させ、沈殿物を80%エタノールで2回、エタノールで2回、ジエチルエーテルで洗浄し、室温にて一晩減圧乾燥した。93mgの白色固体を得た。HPLCによるイブプロフェンの導入率は16.4%だった。得られた物質を濃度1.0重量%となるように5mMリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、溶液を作製した。当該溶液は無色透明な液であり、フィルター通過性試験は「○」であった。

【0057】

(実施例7)

アミノプロパノールーフルルビプロフェン塩酸塩の合成

1) Boc-アミノプロパノールーフルルビプロフェンの合成

Boc-アミノプロパノール352mg (2mmol) とフルルビプロフェン489g (2mmol) をジクロロメタン2mLに溶解し、氷冷下でDMAP 48mg (0.4mmol)、WSCl \cdot HCl 423g (2.2mmol)/ジクロロメタン2mLを順次加えた。室温に戻し、一昼夜撹拌した後、酢酸エチルを加え、5%クエン酸で2回、水、5%重曹で2回、水、飽和食塩水で順次、分液洗浄した。硫酸ナトリウムで脱水乾燥した後、酢酸エチルを減圧留去し、標記化合物を753mg (収率94%) で得た。構造は $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) にて同定した。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.26 (9H, s, Boc), 1.54 (3H, d, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 1.80 (2H, quant, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.13 (2H, m, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.76 (1H, q, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 4.15 (2H, m, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.66 (1H, br, $-\text{NHCH}_2-$), 7.10-7.55 (9H, m, Aromatic H)

【0058】

2) アミノプロパノールフルルビプロフェン塩酸塩の合成

上記で得たBoc-アミノプロパノールフルルビプロフェン720mg (1.79mmol) をジクロロメタン1mLに溶解し、氷冷下で4M塩酸/酢酸エチル4mLを加え、氷冷下で3分間、室温で3時間10分攪拌した。Boc-アミノプロパノールフルルビプロフェンの消失をTLCにて確認した後、ジエチルエーテルを加え、2回デカンテーションした。その後、減圧乾燥し標記物質を収量352mg (94%) で得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.51 (3H, d, -OCOCH(CH₃)-), 2.10 (2H, quant, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 3.05 (2H, t, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 3.76 (1H, q, -OCOCH(CH₃)-), 4.13-4.29 (2H, m, -NHCH₂CH₂CH₂O-), 7.07-7.53 (9H, m, Aromatic H), 8.27 (br, H₃N⁺CH₂-)

【0059】

(実施例8)

アミノプロパノールフルルビプロフェン導入ヒアルロン酸ナトリウムの合成

重量平均分子量90万のヒアルロン酸ナトリウム100mg (0.25mmol/二糖単位) を水11.5mL/ジオキサン11.5mLに溶解させた後、HOSu (0.2mmol)/水0.1mL, WSCI・HCl (0.1mmol)/水0.1mL, アミノプロパノールフルルビプロフェン塩酸塩 (0.1mmol)/水0.3mLを順次加え、一昼夜攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液1.5mLを加え、3時間35分攪拌した。反応液に50%酢酸43μLを加え中和後、塩化ナトリウム500mgを加え攪拌した。エタノール50mLを加え沈殿させ、沈殿物を80%エタノールで2回、エタノールで2回、ジエチルエーテルで洗浄し、室温にて一晚減圧乾燥した。94mgの白色固体を得た。HPLCによるフルルビプロフェンの導入率は21.1%だった。得られた物質を濃度1.0重量%となるように5mMリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、溶液を作製した。当該溶液は無色透明な液であり、フィルター通過性試験は「○」であった。

【0060】

(実施例9)

アミノプロパノールアセチルサリチル酸塩酸塩の合成

1) Boc-アミノプロパノールアセチルサリチル酸の合成

Boc-アミノプロパノール (2.11mmol)、アセチルサリチル酸 (2.11mmol)、DMAP (0.42mmol) をジクロロメタン-ジオキサン (2:1, 6ml) に溶解し、氷冷下でWSCI・HCl (2.35mmol) を加えた。室温に戻し、一昼夜攪拌した後、酢酸エチルを加え、5%クエン酸水溶液、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次、分液洗浄した。硫酸ナトリウムで脱水乾燥した後、酢酸エチルを減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1, 0.5%トリエチルアミン) にて精製し、標記化合物 (298.0mg、収率48%) を得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.44 (9H, s, Boc), 1.90-1.96 (2H, m, BocHNCH₂CH₂CH₂O-), 2.35 (3H, s, -COCH₃), 3.24-3.28 (2H, m, BocHNCH₂CH₂CH₂O-), 4.35 (2H, t, BocHNCH₂CH₂CH₂O-), 4.78 (1H, s, NH), 7.11 (1H, dd, Aromatic), 7.32 (1H, td, Aromatic), 7.55-7.59 (1H, m, Aromatic), 8.01 (1H, dd, Aromatic)

【0061】

2) アミノプロパノールアセチルサリチル酸塩酸塩の合成

上記で得たBoc-アミノプロパノールアセチルサリチル酸 (0.814mmol) をジクロロメタン (1ml) に溶解し、氷冷下で4N塩酸/酢酸エチル (3ml) を加えて2時間攪拌した。Boc-アミノプロパノールアセチルサリチル酸の消失をTLCにて確認した後、ジエチルエーテルを加えた。生じた沈殿を遠心分離し、上清をデカンテーションした。得られた沈殿を減圧乾燥し、標記化合物213.9mg (収率96%) を得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.22 (2H, t, H₂NCH₂CH₂CH₂O-), 2.35 (3H, s, -COCH₃), 3.13 (2H, t, H₂NCH₂CH₂CH₂O-), 4.41 (2H, t, H₂NCH₂CH₂CH₂O-), 7.09 (1H, dd, Aromatic), 7.31 (1H, dt, Aromatic), 7.56 (1H, dt, Aromatic), 7.99 (1H, dd, Aromatic)

【0062】

(実施例 10)

アミノプロパノールーアセチルサリチル酸導入ヒアルロン酸の合成

重量平均分子量90万のヒアルロン酸 (100mg) を水-ジオキサン (1:1) に溶解し、2mol/L HOSu (0.1ml)、1mol/L WSCI・HCl (0.1ml)、アミノプロパノールーアセチルサリチル酸塩酸塩 (0.10mmol) の水-ジオキサン (1:1) 溶液 (2ml) を順次加え、一昼夜撹拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加えて3時間撹拌した。50%酢酸水溶液 (43 μ l) を加えて中和後、塩化ナトリウム (0.4g) を加えて撹拌した。エタノール (100ml) を加え沈殿させ、沈殿物を80%エタノール水溶液、エタノール、ジエチルエーテルにて各2回順次洗浄した。その後減圧乾燥し、標記化合物 (97.7mg) を得た。吸光度法によるアセチルサリチル酸の導入率は、13.5%であった。得られた物質を濃度1.0重量%となるように5mMリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、溶液を作製した。当該溶液は無色透明な液であり、フィルター通過性試験は「○」であった。

【0063】

(実施例 11)

アミノプロパノールーフェルビナク塩酸塩の合成

1) Boc-アミノプロパノールーフェルビナクの合成

Boc-アミノプロパノール (2.04mmol)、フェルビナク (2.04mmol)、DMAP (0.41mmol) をジオキサン (7ml) に溶解させた後、氷冷下でWSCI・HCl (2.35mmol) のジオキサソニウムクロロメタン (3:4) 溶液 (7ml) を加えた。反応液にジメチルホルムアミド (DMF) (3ml) を加え澄明とした後、室温に戻し、一昼夜撹拌した。酢酸エチルを加え、5%クエン酸水溶液、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次、分液洗浄した。硫酸ナトリウムで脱水乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1、0.5%トリエチルアミン) にて精製し、標記化合物 (623.0mg、収率83%) を得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.44 (9H, s, Boc), 1.80-1.85 (2H, m, BocHNCH₂CH₂CH₂O-), 3.15-3.19 (2H, m, BocHNCH₂CH₂CH₂O-), 3.67 (2H, s, PhCH₂-), 4.18 (2H, t, BocHNCH₂CH₂CH₂O-), 4.67 (1H, s, NH), 7.34-7.59 (9H, m, Aromatic)

【0064】

2) アミノプロパノールーフェルビナク塩酸塩の合成

上記で得たBoc-アミノプロパノールーフェルビナク (1.69mmol) をジクロロメタン (1ml) に溶解し、氷冷下で4N塩酸/酢酸エチル (3ml) を加えた。室温に戻して2時間撹拌した。Boc-アミノプロパノールーフェルビナクの消失をTLCにて確認した後、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿を遠心分離した。得られた沈殿をジエチルエーテルにて3回デカンテーションした後減圧乾燥し、標記化合物 (511.7mg、収率99%) を得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃:CD₃OD=1:1) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃:CD₃OD = 1:1) δ (ppm) = 1.98-2.04 (2H, m, H₂NCH₂CH₂CH₂O-), 2.95 (2H, t, H₂NCH₂CH₂CH₂O-), 3.73 (2H, s, -PhCH₂-), 4.23 (2H, t, H₂NCH₂CH₂CH₂O-), 7.33-7.59 (9H, m, Aromatic)

【0065】

(実施例 12)

アミノプロパノールーフェルビナク導入ヒアルロン酸の合成

重量平均分子量90万のヒアルロン酸 (200mg) を水-ジオキサン (1:1、45ml) に溶解し、2mol/L HOSu (0.25ml)、1mol/L WSCI・HCl (0.25ml)、0.5Mフェルビナク-アミノプロパノールアミン塩酸塩水溶液 (0.5ml) を順次加えて一昼夜撹拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加えて3時間撹拌した。反応液に50%酢酸水溶液 (86 μ l) を加え中和後、塩化ナトリウム (0.8g) を加えて撹拌した。エタノール (200ml) を加えて撹拌した。生じた沈殿を遠心分離し、得られた沈殿を80%エタノール水溶液、エタノール、ジエチルエーテルにて各2回順次洗浄した。これを室温にて一晩減圧乾燥し、標記化合物 (205.1mg) を得た。HPLCによるフェルビナクの導入率は27.8%だった。得られた物質を濃度1.0重量%となるように5mMリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、溶液を作製した。当該溶液

は無色透明な液であり、フィルター通過性試験は「○」であった。

【0066】

(実施例13)

アミノプロパノール-フェンブフェン塩酸塩の合成

1) Boc-アミノプロパノール-フェンブフェンの合成

Boc-アミノプロパノール (2.18mmol)、フェンブフェン (2.18mmol)、DMAP (0.44mmol) をDMF-ジクロロメタン (5:3, 8ml) に溶解し、氷冷下でWSCI・HCl (2.48mmol) のジクロロメタン溶液 (5ml) を加えた。徐々に反応温度を室温とし、一昼夜撹拌した。酢酸エチルを加え、5%クエン酸水溶液、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次、分液洗浄した。硫酸ナトリウムにて脱水乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル=40:1, 0.5%トリエチルアミン) にて精製し、標記化合物 (747.8mg、収率83%) を得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.44 (9H, s, Boc), 1.82-1.87 (2H, m, BocHNCH₂CH₂CH₂O-), 2.79 (2H, t, -COC₂H₄CO-), 3.20-3.24 (2H, m, BocHNCH₂CH₂CH₂O-), 3.36 (2H, t, -COC₂H₄CO-) 4.19 (2H, t, BocHNCH₂CH₂CH₂O-), 4.76 (1H, s, NH), 7.39-7.64 (5H, m, Aromatic), 7.70 (2H, td, Aromatic), 8.06 (2H, td, Aromatic)

【0067】

2) アミノプロパノール-フェンブフェン塩酸塩の合成

上記で得たBoc-アミノプロパノール-フェンブフェン (1.82mmol) をジクロロメタン (4ml) に溶解し、氷冷下、4N塩酸・酢酸エチル溶液 (4ml) を加え、その後徐々に室温として90分間撹拌した。反応開始直後に、白色沈殿の析出が見られた。Boc-アミノプロパノール-フェンブフェンの消失をTLCにて確認した後、反応液にジエチルエーテルを加え、白色沈殿を遠心分離した。沈殿をジエチルエーテルで3回洗浄した後減圧乾燥し、標記化合物 (621.4mg、収率98%) を得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃:CD₃OD=1:1) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃:CD₃OD=1:1) δ (ppm) = 2.01-2.07 (2H, m, H₂NCH₂CH₂CH₂O-), 2.79 (2H, t, -COC₂H₄CO-), 3.05 (2H, t, H₂NCH₂CH₂CH₂O-), 3.44 (2H, t, -COC₂H₄CO-), 4.26 (2H, t, H₂NCH₂CH₂CH₂O-), 7.41-7.50 (3H, m, Aromatic), 7.66 (dd, 2H, Aromatic), 7.75 (d, 2H, Aromatic), 8.08 (d, 2H, Aromatic)

【0068】

(実施例14)

アミノプロパノール-フェンブフェン導入ヒアルロン酸の合成

重量平均分子量90万のヒアルロン酸 (200mg) の水-ジオキサン (1:1, 45ml) に溶解させた後、2mol/L HOSu (0.25ml)、1mol/L WSCI・HCl (0.25ml)、アミノプロパノール-フェンブフェン塩酸塩 (0.25mmol) の水-ジオキサン (25:8) 溶液 (0.66ml) を加えて一昼夜撹拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加えて3時間撹拌した。50%酢酸水溶液 (86μl) を加えて中和後、塩化ナトリウム (0.8g) を加えて撹拌した。エタノール (200ml) を加えて撹拌した。生じた沈殿を遠心分離し、得られた沈殿を80%エタノール水溶液、エタノール、ジエチルエーテルにて各2回洗浄した。減圧乾燥し、標記化合物 (214.1mg) を得た。HPLCによるフェンブフェンの導入率は23.8%だった。得られた物質を濃度1.0重量%となるように5mMリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、溶液を作製した。当該溶液は無色透明な液であり、フィルター通過性試験は「○」であった。

【0069】

(実施例15)

アミノプロパノール-メフェナム酸塩酸塩の合成

1) Boc-アミノプロパノール-メフェナム酸

Boc-アミノプロパノール (0.616mmol)、メフェナム酸 (0.620mmol)、DMAP (0.126mmol) をジクロロメタン (3ml) に溶解し、氷冷下でWSCI・HCl (0.758mmol) のジクロロメタン溶液 (1.5ml) を加えた。徐々に反応温度を室温とし、一昼夜撹拌した。再度反応液を

氷冷し、 $\text{WSCI} \cdot \text{HCl}$ (0.207mmol) のジクロロメタン溶液 (1ml) を加えて徐々に室温としながら5時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、5%クエン酸水溶液、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。硫酸ナトリウムにて脱水乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=6:1、0.5%トリエチルアミン) にて精製し、標記化合物 (190.4mg、収率78%) を得た。構造は $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) にて同定した。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.45 (9H, s, Boc), 1.96-2.01 (2H, m, $\text{BocHNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.18 (3H, s, PhCH_3), 2.33 (3H, s, PhCH_3), 3.31-3.32 (2H, m, $\text{BocHNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.38 (2H, t, $\text{BocHNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.78 (1H, s, NH), 6.64-6.67 (1H, m, Aromatic), 6.74 (1H, dd, Aromatic), 7.02-7.26 (4H, m, Aromatic), 7.94 (1H, dd, Aromatic), 9.24 (1H, s, $-\text{PhNHPh}-$)

【0070】

2) アミノプロパノールーメフェナム酸塩酸塩の合成

上記で得たBoc-アミノプロパノールーメフェナム酸 (0.462mmol) をジクロロメタン (0.5ml) に溶解し、氷冷下で4N塩酸/酢酸エチル (1.5ml) を加えて3時間撹拌した。Boc-アミノプロパノールーメフェナム酸の消失をTLCで確認後、反応液にジエチルエーテルを加え、生じた沈殿を遠心分離した。得られた沈殿をジエチルエーテルにて洗浄した後減圧乾燥し、標記化合物 (154.4mg, qu.) を得た。構造は $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) にて同定した。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.16 (3H, s, PhCH_3), 2.25-2.30 (2H, m, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.31 (3H, s, PhCH_3), 3.20 (2H, t, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.44 (2H, t, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 6.63-6.66 (1H, m, Aromatic), 6.70-6.72 (1H, dd, Aromatic), 7.02 (1H, d, Aromatic), 7.09 (1H, t, Aromatic), 7.14 (1H, d, Aromatic), 7.22-7.25 (1H, m, Aromatic), 7.92 (1H, dd, Aromatic), 9.17 (1H, s, $-\text{PhNHPh}-$)

【0071】

(実施例16)

アミノプロパノールーメフェナム酸導入ヒアルロン酸の合成

重量平均分子量90万のヒアルロン酸 (100mg) を水-ジオキサン (1:1, 22.5ml) に溶解し、2mol/L HOSu (0.1ml)、1mol/L $\text{WSCI} \cdot \text{HCl}$ (0.1ml)、アミノプロパノールーメフェナム酸塩酸塩 (0.10mmol) の水-ジオキサン (1:1) 溶液 (2ml) を順次加えて一昼夜撹拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加えて4時間撹拌した。50%酢酸水溶液 (43 μ l) を加えて中和後、塩化ナトリウム (0.4g) を加えて撹拌した。エタノール (100ml) を加えて撹拌し、生じた沈殿を遠心分離した。得られた沈殿を80%エタノール水溶液、エタノール、ジエチルエーテルにて各2回順次洗浄した。減圧乾燥し、標記化合物 (101.7mg) を得た。吸光度法により算出したメフェナム酸導入率は、17.5%であった。得られた物質を濃度1.0重量%となるように5mMリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、溶液を作製した。当該溶液は無色透明な液であり、フィルター通過性試験は「○」であった。

【0072】

(参考例2)

Boc-セリノールの合成

セリノール (10.1mmol) を水-ジオキサン (1:1, 20ml) に溶解し、氷冷下で Boc_2O (10.8mmol) のジオキサン溶液 (15ml) を加え、室温に戻して一昼夜撹拌した。溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサンにて洗浄後減圧乾燥し、標記化合物 (1847mg、収率95%) を得た。構造は $^1\text{H-NMR}$ にて同定した。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ (ppm) = 1.44 (9H, s, Boc), 3.57-3.58 (5H, m, Serinol)

【0073】

(実施例17)

セリノールーケトプロフェン塩酸塩の合成

1) Boc-セリノールーケトプロフェンの合成

ケトプロフェン (1.11mmol) をジクロロメタン (3ml) に溶解し、トリエチルアミン (1

.11mmol)、塩化ジメチルホスフィノチオイル (Mpt-Cl) (1.11mmol) のジクロロメタン溶液 (2ml) を順次加えて25分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (0.36mmol) を加えて20分間攪拌した。反応液を氷冷し、トリエチルアミン (1.11mmol)、DMAP (0.19mmol)、Boc-セリノール (0.50mmol) を順次加え、室温に戻して一昼夜攪拌した。反応液を再び氷冷し、25%アンモニア水 (2ml)、ジオキサン (10ml) を順次加えて20分間攪拌した。反応液を5mlに濃縮し、酢酸エチルを加えた。水、5%クエン酸水溶液、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次、分液洗浄し、硫酸ナトリウムにて脱水乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1、0.5%トリエチルアミン) にて精製し、標記化合物 (287.3mg、収率87%) を得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.38-1.40 (9H, m, Boc), 1.51-1.53 (6H, m, -OCOCH(CH₃)-), 3.76-3.81 (2H, m, -OCOCH(CH₃)-), 3.96-4.11 (4H, m, -CH₂CH(NHBoc)CH₂-), 4.61 (1H, btd, -CH₂CH(NHBoc)CH₂-), 7.40-7.80 (18H, m, Aromatic)

【0074】

2) セリノール-ケトプロフェン塩酸塩の合成

Boc-セリノール-ケトプロフェン (0.428mmol) をジクロロメタン (1ml) に溶解し、氷冷下で4N塩酸/酢酸エチル (4ml) を加え、その後徐々に室温として2時間攪拌した。Boc-セリノール-ケトプロフェンの消失をTLCで確認した後、ジエチルエーテル、ヘキサンを加え、析出した沈殿を遠心分離した。得られた沈殿を減圧乾燥し、標記化合物 (243.6mg, qu.) を得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.49 (6H, t, -OCOCH(CH₃)-), 3.79 (1H, m, -CH₂CH(NHBoc)CH₂-), 4.00-4.53 (6H, m, Serinol, Ketoprofen), 7.31-7.80 (18H, m, Aromatic)

【0075】

(実施例18)

セリノール-ケトプロフェン導入ヒアルロン酸の合成

重量平均分子量90万のヒアルロン酸 (100mg) を水-ジオキサン (1:1、22.5ml) に溶解し、2mol/L HOSu (0.1ml)、1mol/L WSCI・HCl (0.1ml)、セリノール-ケトプロフェン塩酸塩 (0.10mmol) のジオキサン溶液 (2ml) を加えて一昼夜攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加えて4時間攪拌した。50%酢酸水溶液 (43μl) を加えて中和し、塩化ナトリウム (0.4g) を加えて攪拌した。エタノール (100ml) を加えて攪拌し、生じた沈殿を遠心分離した。得られた沈殿を80%エタノール水溶液、エタノール、ジエチルエーテルにて各2回順次洗浄した。減圧乾燥し、標記化合物 (92.3mg) を得た。HPLCによるケトプロフェンの導入率は11.2%であった。得られた物質を濃度1.0重量%となるように5mMリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、溶液を作製した。当該溶液は無色透明な液であり、フィルター通過性試験は「○」であった。

【0076】

(実施例19)

2-アミノ-1,5-ペンタンジオール-ケトプロフェン塩酸塩の合成

1) Boc-アミノ-1,5-ペンタンジオール-ケトプロフェンの合成

Boc-アミノ-1,5-ペンタンジオール (Boc-NHCH(CH₂OH)CH₂CH₂CH₂OH) (1.98mmol) をジクロロメタン (2ml) に溶解し、ケトプロフェン (3.96mmol) のジクロロメタン溶液 (4ml)、DMAP (0.791mmol) のジクロロメタン溶液 (1ml) を順次加え攪拌した。反応液を氷冷し、WSCI・HCl (4.93mmol) のジクロロメタン溶液 (5ml) を加えて徐々に室温としながら一昼夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて脱水乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=5:2、0.5%トリエチルアミン) にて精製し、標記化合物 (1.361g、収率99%) を得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.39-1.40 (9H, m, Boc), 1.51-1.55 (6H, m, -OCO

CH(CH₃)-), 3.75-4.55 (8H, m, Ketoprofen, 2-amino-1,5-pentanediol), 7.40-7.80 (18H, m, Aromatic)

【0077】

2) 2-アミノ-1,5-ペンタンジオール-ケトプロフェン塩酸塩の合成

上記で得たBoc-アミノ-1,5-ペンタンジオール-ケトプロフェン (1.95mmol) をジクロロメタン (1ml) に溶解し、氷冷下で4N塩酸/酢酸エチル (4ml) を加え、その後徐々に室温として3時間撹拌した。反応液にヘキサンを加え、析出した白色沈殿を遠心分離した。得られた沈殿を減圧乾燥し、標記化合物 (1.20g、収率98%) を得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.50 (3H, d, -OCOCH(CH₃)-), 1.51 (3H, d, -OCOC H(CH₃)-), 3.47 (1H, bd, 2-amino-1,5-pentanediol), 3.44-4.48 (6H, m, Ketoprofen, 2-amino-1,5-pentanediol), 7.33-7.84 (18H, m, Aromatic)

【0078】

(実施例20)

2-アミノ-1,5-ペンタンジオール-ケトプロフェン導入ヒアルロン酸の合成

重量平均分子量90万のヒアルロン酸 (137mg) を水-ジオキサン (1:1, 30.8ml) に溶解させた後、2mol/L HOSu (0.137ml)、1mol/L WSCI・HCl (0.137ml)、アミノ-1,5-ペンタンジオール-ケトプロフェン塩酸塩 (0.137mmol) の水-ジオキサン (1:1) 溶液 (4ml) を順次加えて一昼夜撹拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (2.1ml) を加えて5時間撹拌した。50%酢酸水溶液 (59μl) を加えて中和後、塩化ナトリウム (0.548g) を加えて撹拌した。エタノール (140ml) を加えて撹拌し、生じた沈殿を遠心分離した。得られた沈殿を80%エタノール水溶液、エタノール、ジエチルエーテルにて洗浄した。減圧乾燥し、標記化合物 (135.1mg) を得た。HPLCによるケトプロフェンの導入率は18.5%であった。得られた物質を濃度1.0重量%となるように5mMリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、溶液を作製した。当該溶液は無色透明な液であり、フィルター通過性試験は「○」であった。

【0079】

(実施例21)

3-アミノ-1, 2-プロパンジオール-ケトプロフェン塩酸塩の合成

1) Boc-アミノ-1, 2-プロパンジオール-ケトプロフェンの合成

Boc-アミノ-1, 2-プロパンジオール (Boc-NHCH₂CH(OH)CH₂OH) (2.05mmol) をジクロロメタン (2ml) に溶解し、ケトプロフェン (4.11mmol) のジクロロメタン溶液 (4ml)、D MAP (0.803mmol) のジクロロメタン溶液 (1ml) を順次加え撹拌した。反応液を氷冷し、W SCI・HCl (4.94mmol) のジクロロメタン溶液 (5ml) を加えて徐々に室温としながら一昼夜撹拌した。反応液を氷冷し、WSCI・HCl (1.24mmol) のジクロロメタン溶液 (1ml) を加えて室温にて1時間、35℃にて2時間撹拌した。酢酸エチルを加え、5%クエン酸水溶液、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。硫酸ナトリウムにて脱水乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1, 0.5%トリエチルアミン) にて精製し、標記化合物 (1.175g、収率87%) を得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.36-1.40 (9H, m, -Boc), 1.42-1.53 (6H, m, -OCOC H(CH₃)-), 3.10-3.30 (2H, m, BocNHCH₂-), 3.65-3.82 (2H, m, -OCOCH(CH₃)-), 3.99-4.36 (2H, m, BocNHCH₂(CHO-)CH₂O-), 4.49-4.76 (1H, m, BocNH-), 5.04-5.09 (1H, m, BocNHCH₂(CHO-)CH₂O-), 7.38-7.80 (18H, m, Aromatic)

【0080】

2) 3-アミノ-1, 2-プロパンジオール-ケトプロフェン塩酸塩の合成

上記で得たBoc-アミノ-1, 2-プロパンジオール-ケトプロフェン (1.76mmol) をジクロロメタン (1ml) に溶解し、氷冷下で4N塩酸/酢酸エチル (4ml) を加え、3時間撹拌した。反応液にヘキサンを加え、析出した白色沈殿を減圧乾燥し、標記化合物 (1.029g、収率97%) を得た。構造は¹H-NMR (CDCl₃) にて同定した。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.33-1.49 (6H, m, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 3.02-3.20 (m, 2H, $\text{H}_2\text{NCH}_2(\text{CHO}-)\text{CH}_2\text{O}-$), 3.56-3.82 (1H, m, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 3.90-4.15 (2H, m, $\text{H}_2\text{NC}(\text{CHO}-)\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 4.18-4.50 (1H, m, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{O}-)\text{CH}_2\text{O}-$), 5.35-5.37 (1H, m, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{O}-)\text{CH}_2\text{O}-$), 7.30-7.80 (18H, m, Aromatic)

【0081】

(実施例 22)

3-アミノ-1, 2-プロパンジオール-ケトプロフェン導入ヒアルロン酸の合成

重量平均分子量90万のヒアルロン酸 (200mg) を水-ジオキサン (1:1, 45ml) に溶解し、2mol/L HOSu (0.25ml)、1mol/L WSCI (0.25ml)、3-アミノ-1, 2-プロパンジオール-ケトプロフェン塩酸塩 (0.20mmol) の水-ジオキサン (1:1) 溶液 (4ml) を順次加えて一昼夜攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加えて4時間攪拌した。50%酢酸水溶液 (86 μ l) を加えて中和し、塩化ナトリウム (0.8g) を加えて攪拌した。エタノール (200ml) を加えて攪拌し、生じた沈殿を遠心分離した。得られた沈殿を80%エタノール水溶液、エタノール、ジエチルエーテルにて洗浄した。沈殿を減圧乾燥し、標記化合物 (217.4mg) を得た。HPLCによるケトプロフェンの導入率は40.3%であった。得られた物質を濃度1.0重量%となるように5mMリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、溶液を作製した。当該溶液は無色透明な液であり、フィルター通過性試験は「○」であった。

【0082】

(実施例 23)

トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン-ケトプロフェン塩酸塩の合成

1) Boc-トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン-ケトプロフェンの合成

ケトプロフェン419mg (1.65mmol) をジクロロメタン3mLを溶解し、氷冷下でトリエチルアミン230 μ L (1.65mmol)、Mpt-Cl 213mg (1.65mmol)/ジクロロメタン2mLを順次加え、10分間攪拌した。トリエチルアミン230 μ L (1.65mmol)、DMAP 33mg (0.27mmol)、Boc-トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン (Boc-NHC(CH₂OH)₃) 110mg (0.5mmol) を順次加え、室温に戻し、一昼夜攪拌した。アンモニア水2mLを加え、ジクロロメタンとアンモニア水が均一になるまでジオキサンを加え40分間攪拌した。ジクロロメタンを減圧留去し、酢酸エチルを加え、5%クエン酸で2回、水、5%重曹で2回、水、飽和食塩水で順次、分液洗浄した。硫酸ナトリウムで脱水乾燥した後、酢酸エチルを減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=100:1 \rightarrow 75:1) に精製した。標記化合物を定量的に467mg得た。構造は $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) にて同定し、Boc-トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン1分子に対しケトプロフェン3分子が導入されていることを確認した。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.29 (9H, s, Boc), 1.44-1.54 (3H \times 3, m, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 3.76 (1H \times 3, q, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 4.04-4.27 (6H, m, $-\text{NHC}(\text{CH}_2\text{O-KP})_3$), 4.81 (1H, br, $-\text{NH}-$), 7.37-7.85 (9H \times 3, m, Aromatic H)

【0083】

2) トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン-ケトプロフェン塩酸塩の合成

上記で得たBoc-トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン-ケトプロフェン453mg (0.49 mmol) をジクロロメタン1mL溶解に氷冷下で4M塩酸/酢酸エチル3mLを加え、氷冷下で30分間、室温で1時間30分攪拌した。Boc-トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン-ケトプロフェンの消失をTLCにて確認した後、ジエチルエーテル、ヘキサンを加え、デカンテーションした。その後、減圧乾燥し標記物質を収量411mg (97%) で得た。構造は $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) にて同定した。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.39-1.50 (3H \times 3, m, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 3.96 (1H \times 3, q, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 4.09-4.46 (6H, m, $-\text{NHC}(\text{CH}_2\text{O-KP})_3$), 7.25-7.80 (9H \times 3, m, Aromatic H), 9.31 (br, $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2-$)

【0084】

(実施例 24)

グリシン-トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン-ケトプロフェン塩酸塩の合成

1) Boc-グリシン-トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン-ケトプロフェンの合成

出証特 2005-3023613

Boc-グリシン133mg (0.76mmol) をクロロホルム1mLに溶解し、氷冷下でトリエチルアミン106 μ L (0.76mmol)、Mpt-Cl 98mg (0.76mmol)/クロロホルム1mLを加え10分間攪拌した。その後、トリス(ヒドロキシメチル)メタン-ケトプロフェン塩酸塩433mg (0.5mmol)/トリエチルアミン70 μ L (0.5mmol)/クロロホルム2mL、トリエチルアミン106 μ L (0.76mmol) を4回に分け徐々に加えた。室温で1時間攪拌後、更に氷冷下でトリエチルアミン106 μ L (0.76mmol) を加え、Boc-グリシン131mg (0.75mmol) をクロロホルム1mLで溶解し、氷冷下でトリエチルアミン105 μ L (0.75mmol)、Mpt-Cl 95mg (0.75mmol)/クロロホルム1mLを加え活性化したBoc-グリシンの混合酸無水物を加え、室温で一昼夜攪拌した。酢酸エチルを加え、5%クエン酸で2回、水、5%重曹で2回、水、飽和食塩水で順次、分液洗浄した。硫酸ナトリウムで脱水乾燥した後、酢酸エチルを減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:2) に精製した。標記化合物を411mg (収率55%) 得た。構造は $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) にて同定した。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.43 (9H, s, Boc), 1.45-1.52 (3H \times 3, m, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 3.56 (2H, br, $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$), 3.76 (1H \times 3, q, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 3.98-4.28 (6H, m, $-\text{NHC}(\text{CH}_2\text{O-KP})_3$), 5.51 (1H, br, $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$), 6.63 (1H, br, $-\text{NHC}(\text{CH}_2\text{O-KP})_3$), 7.34-7.83 (9H \times 3, m, Aromatic H)

【0085】

2) グリシン-トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン-ケトプロフェン塩酸塩の合成
上記で得たBoc-グリシン-トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン-ケトプロフェン361mg (0.37mmol) に氷冷下で4M塩酸/酢酸エチル2mLを加え、室温で2時間攪拌した。Boc-グリシン-トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン-ケトプロフェンの消失をTLCにて確認した後、ジエチルエーテル、ヘキサンを加え、デカンテーションした。その後、減圧乾燥し標記物質を定量的に収量336mgで得た。構造は $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) にて同定した。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.40 (3H \times 3, m, $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$), 3.68-4.24 (11H, m, 2H; $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$, 1H \times 3; $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)-$, 6H; $-\text{NHC}(\text{CH}_2\text{O-KP})_3$), 7.27-7.82 (9H \times 3, m, Aromatic H), 8.31 (br, $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2-$)

【0086】

(実施例 25)

グリシン-トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン-ケトプロフェン導入ヒアルロン酸の合成

重量平均分子量90万のヒアルロン酸ナトリウム100mg (0.25mmol/二糖単位) を水11.5mL/ジオキサン11.5mLに溶解させた後、2mol/L HOSu/水0.1mL、1mol/L WSCI \cdot HCl/水0.1mL、グリシン-トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン-ケトプロフェン塩酸塩93mg (0.1mmol)/ジオキサン3mLを順次加え、一昼夜攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液1.5mLを加え、4時間45分攪拌した。反応液に50%酢酸43 μ Lを加え中和後、塩化ナトリウム400mgを加え攪拌した。エタノール100mLを加え沈殿させ、沈殿物を80%エタノールで2回、エタノールで2回、ジエチルエーテルで洗浄し、室温にて一晩減圧乾燥した。95mgの白色固体を得た。HPLCによるケトプロフェンの導入率は39%だった。得られた物質を濃度1.0重量%となるように5mMリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、溶液を作製した。当該溶液は無色透明な液であり、フィルター通過性試験は「○」であった。

【0087】

(実施例 26)

アミノプロパノール-ケトプロフェン導入ヒアルロン酸ナトリウムの合成

重量平均分子量90万のヒアルロン酸ナトリウム200mg (0.5mmol/二糖単位) を水23mL/ジオキサン23mLに溶解させた後、HOSu水溶液0.3mmol/2mL、WSCI \cdot HCl水溶液0.15mmol/2mL、アミノプロパノール-ケトプロフェン塩酸塩水溶液1.5mmol/2mLを順次加え、一昼夜攪拌した。反応液を11.5mL採取し、塩化ナトリウム100mgを加え攪拌した。エタノール50mLを加え沈殿させ、沈殿物を80%エタノールで2回、エタノールで2回、ジエチルエーテルで2回洗浄し、室温にて一晩減圧乾燥した。35mgの白色個体を得た。HPLCによるケトプロフェンの導入率は7.2%であった。

【0088】

(実施例 27)

生物試験用1%アミノプロパノール-ケトプロフェン導入ヒアルロン酸ナトリウム溶液の調製

実施例2(2) 記載のアミノプロパノール-ケトプロフェン導入ヒアルロン酸ナトリウム(導入率26.3%) 22mgに総量2.19gとなるように5mMリン酸緩衝生理的食塩水を加え、一晚攪拌し、1%溶液を調製した。溶液を0.45 μ mフィルターで濾過し、標記溶液とした。エンドトキシン値0.0073EU/mL。

【0089】

<投与実験>

(実施例 28)

ラットブラジキニン惹起疼痛モデルに対するアミノプロパノール-ケトプロフェン導入ヒアルロン酸ナトリウムの効果

1) 被験物質の投与

全身麻酔剤として小動物用麻酔器(TK-4、バイオマシナリー製)に充填したイソフルラン(フォーレン(登録商標)、大日本製薬製)の吸入麻酔(濃度3.0%、流量2.0L/min)を用いた。

【0090】

リン酸緩衝生理的食塩水(PBS)、1%のヒアルロン酸ナトリウム溶液(HA)、PBSにケトプロフェンを溶解した3.7mg/mLのケトプロフェンナトリウム溶液(KP)、及び、実施例27で調製したアミノプロパノール-ケトプロフェン導入ヒアルロン酸ナトリウムをPBSに溶解した1%のアミノプロパノール-ケトプロフェン導入ヒアルロン酸ナトリウム溶液(KP-HA)を被験物質として用いた。

【0091】

ラット(Crj:SD系(SPF)、雄性、7週齢)をエーテル麻酔下で背位固定し、左後肢膝関節周辺を広くバリカンで剃毛した。関節周囲を70%アルコールで噴霧消毒し、29Gインシュリン用針付きシリンジ(テルモ製)を用いて上記各被験物質を20 μ L/jointの用量で左後肢膝関節腔内に投与した。各被験物質群毎5例(N=5)にて実施した。

【0092】

2) 発痛物質(BK+PGE₂溶液)の投与

各被験物質投与1日後に、無麻酔下にて、ラットを背位固定し、関節周囲を70%アルコールで噴霧消毒した後、29Gインシュリン用針付きシリンジ(テルモ製)を用いて、左後肢膝関節腔内に発痛物質であるブラジキニン(BK)とプロスタグランジンE₂(PGE₂)の混合溶液を50 μ L/関節の用量で投与した。なお、この発痛物質溶液は、BK及びPGE₂各々終濃度4 μ g/mL、2 μ g/mLと成るように調製した。発痛物質投与直後より疼痛反応を肉眼観察した。

【0093】

3) 疼痛観察

発痛物質投与直後より、約2分間、歩行状態を足上げの有無、三足歩行、跛行程度を肉眼で観察し、スコア化した。疼痛スコアは、足上げ:1点加算、跛行あるいは三足歩行:1点加算とし、0~2点の段階に評価した。なお、評価はブラインド下で実施した。各個体の疼痛反応をスコア化したグラフを図1に示す。

【0094】

結果、PBS投与群と比し、KP-HA>KP>HAの順で疼痛抑制効果が認められた。

【0095】

(実施例 29)

ラット1%硝酸銀惹起疼痛モデルに対するアミノプロパノール-ケトプロフェン導入ヒアルロン酸ナトリウムの効果

1) 疼痛惹起物質の投与

全身麻酔剤として小動物用麻酔器(TK-4、バイオマシナリー製)に充填したイソフルラ

ン（フォーレン（登録商標）、大日本製薬製）の吸入麻酔（濃度3.0%、流量2.0L/min）を用いた。

【0096】

ラット（Crj:SD系（SPF）、雄性、6週齢）をエーテル麻酔下で背位固定し、左後肢膝関節周辺を広くバリカンで剃毛した。関節周囲を70%アルコールで噴霧消毒し、29Gインシュリン用針付きシリンジ（テルモ製）を用いて、1%硝酸銀溶液を50 μ L/関節の用量で左後肢膝関節腔内に投与した。

【0097】

2) 被験物質の投与

各々PBSを溶媒とする、1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液（HA）および実施例27で調製した1%アミノプロパノールエーテルプロフェン導入ヒアルロン酸ナトリウム溶液（KP-HA）を被験物質として作成した。1%硝酸銀溶液投与後24時間に、ラットを5匹ずつ2群に分け、各群に被験物質を投与した。投与方法は、疼痛惹起物質と同様、イソフルランによる吸入麻酔下、関節周囲を70%アルコールで噴霧消毒し、29Gインシュリン用針付きシリンジを用いて40 μ L/関節の用量で左後肢膝関節腔内に投与した。

【0098】

3) 評価方法

歩行状態をブラインド下でスコア化した下記疼痛スコア表を用いて、各群の歩行状態を肉眼観察した。結果は図2に示す。

スコア0：正常（ほぼ正常を含む）

1：軽度の跛行

2：重度の跛行

3：三足歩行

【0099】

また、硝酸銀投与足（左後肢）にかかる荷重を四肢荷重測定装置（（有）トッケン社製）を用いて測定し、体重で除算したものを荷重負荷率として測定した（なお、荷重負荷率は正常時約32%であった）。被験物質投与後2日まで毎日1回測定した。結果は図3に示す。

【0100】

図2よりHA投与群、KP-HA投与群共に疼痛スコアは徐々に軽減するが、KP-HA投与群は、HA投与群より疼痛軽減の度合い（疼痛よりの回復度）が速かった。また、荷重負荷率測定では通常疼痛から回復するほど荷重負荷率が高くなるが、図3の結果より、KP-HA投与群はHA投与群より荷重負荷率の値がより短い時間で有意に高くなった。図2と図3の結果におけるKP-HA群とHA群の相関関係は同じであった。

【図面の簡単な説明】

【0101】

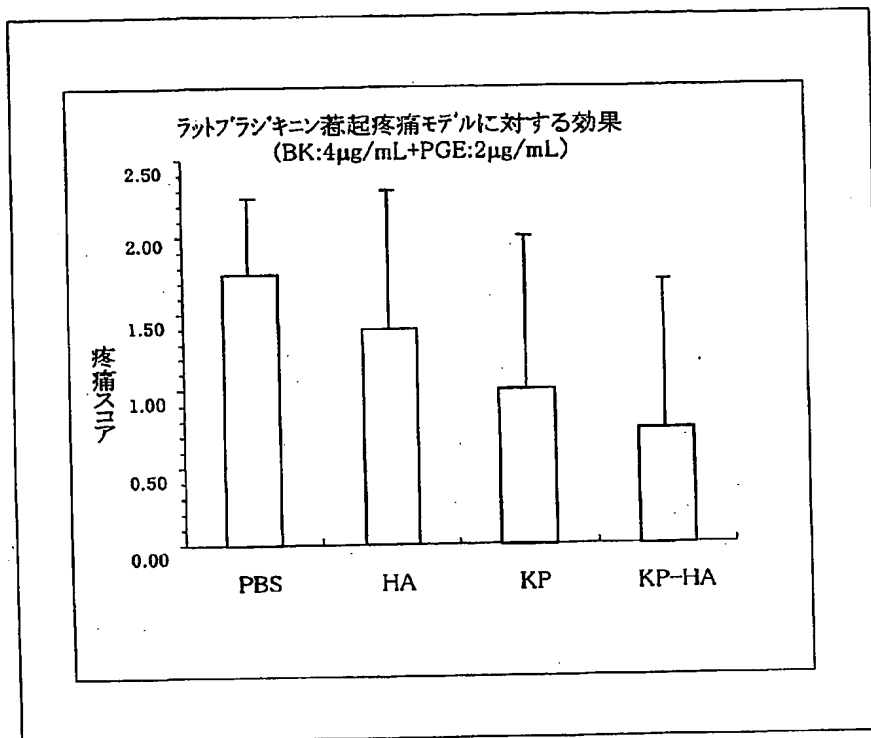
【図1】ラットブラジキニン惹起疼痛モデルに対する疼痛スコアを示す図である。

【図2】ラット1%硝酸銀溶液惹起疼痛モデルに対する疼痛スコアを示す図である。

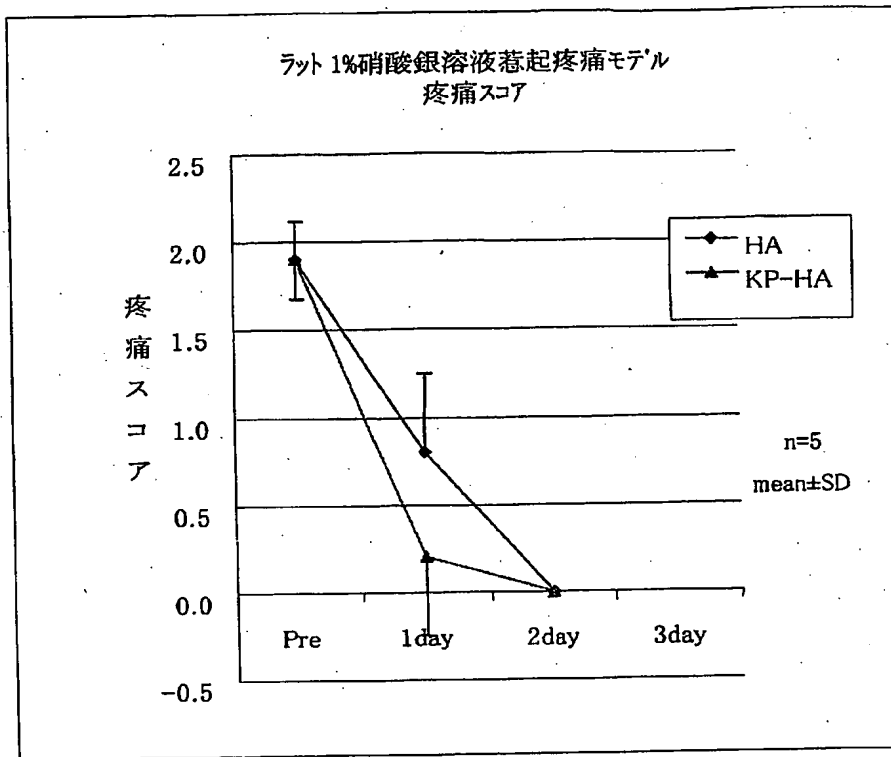
【図3】ラット1%硝酸銀溶液惹起疼痛モデルに対する荷重負荷率（%）を示す図である。

【書類名】図面

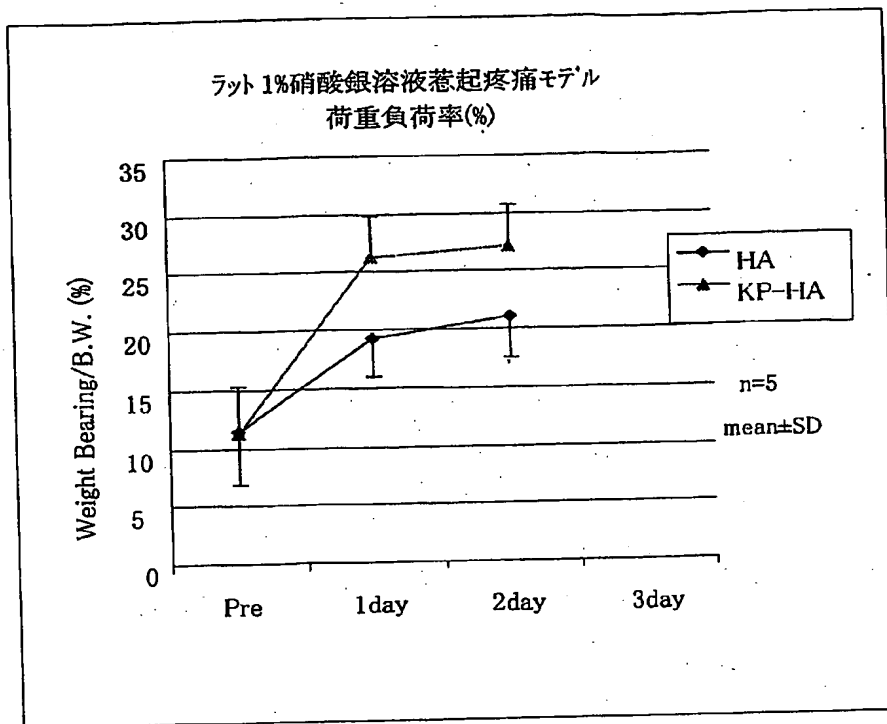
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】

関節症患者の患部に注入できる注射剤として使用可能であり、更に関節症の根本治療のみならず疼痛緩和、抑制にも高い効果を有する非ステロイド性抗炎症化合物導入ヒアルロン酸誘導体を提供する。

【解決手段】

生体内で分解されうる部位を有するスパーサーを介し、ヒアルロン酸に非ステロイド性抗炎症化合物が共有結合にて結合しているヒアルロン酸誘導体、およびそれを含有する薬剤。

【選択図】 なし

特願2004-002478

出願人履歴情報

識別番号

[000195524]

1. 変更年月日

1990年 8月20日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都中央区日本橋本町2丁目1番5号

氏名

生化学工業株式会社